

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Pediatria

Colite Ulcerosa – Uma apresentação atípica numa criança de 8 anos

Olga Maria da Costa Ribeiro Carneiro



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Pediatria

Colite Ulcerosa – Uma apresentação atípica numa criança de 8 anos

Olga Maria da Costa Ribeiro Carneiro

Orientado por:

Dr.ª Ana Filipa Rodrigues Nunes

JUNHO'2017

Resumo

A prevalência da doença inflamatória intestinal tem vindo a aumentar em idade pediátrica. Relata-se o caso clínico de uma criança com colite ulcerosa em que a manifestação clínica principal inicial foi extra-intestinal, sob a forma de artrite periférica. A colite ulcerosa em idade pediátrica apresenta alguns desafios. Não só diagnósticos, pela possibilidade de ocorrência de fenótipos atípicos, mas também pelo facto de mais frequentemente ocorrer doença extensa e com maior gravidade e pela presença frequente de manifestações extra-intestinais. Neste artigo, faz-se uma revisão bibliográfica sobre colite ulcerosa em idade pediátrica, abrangendo estes aspectos mas também aspectos relacionados com a patogénese, diagnóstico, tratamento, considerações nutricionais e de crescimento, focando as particularidades inerentes a esta faixa etária.

Palavras-chave: doença inflamatória intestinal, pediatria, colite ulcerosa, artrite.

Abstract

The prevalence of pediatric-onset inflammatory bowel disease has been increasing. This case report describes a clinical case of ulcerative colitis in a child, in which the main clinical manifestation of disease was the presence of arthritis, an extra-intestinal manifestation of inflammatory bowel disease. Ulcerative colitis, in children, presents several challenges. Not only in establishing the diagnosis, which may be difficult because of the frequency of atypical phenotypes, but also because of the fact that the disease is more often extensive and severe, and by the common presence of extra-intestinal manifestations. In this article, a review of pediatric ulcerative colitis is made, approaching these aspects but also others such as pathogeneses, diagnosis, treatment, nutritional and growth related considerations, focusing on the particular aspects inherent to these ages.

Keywords: inflammatory bowel disease, pediatrics, ulcerative colitis, arthritis.

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.

Índice

Resumo/Abstract	3
Introdução	5
Caso Clínico	7
Discussão	14
Agradecimentos	27
Bibliografia	28

Introdução

As doenças inflamatórias intestinais (DII) são condições crónicas, recorrentes e debilitantes, caracterizadas por episódios de recidiva e de remissão da inflamação gastrointestinal (1). Dividem-se em colite ulcerosa (CU), doença de Crohn (DC) e colite indeterminada. A DC caracteriza-se por uma inflamação transmural que pode afectar qualquer parte do trato gastrointestinal desde a boca até ao ânus (1). A CU é caracterizada por inflamação difusa da mucosa, limitada ao cólon, com início no recto e estendendo-se proximalmente, com um padrão contínuo (1-4), em graus variáveis de extensão e gravidade (2). Os casos com DII em que a inflamação está confinada ao cólon, com características clínicas e patológicas que não permitem distinguir entre CU e DC mesmo após uma investigação completa, são classificados como colite indeterminada (1,5). Na população pediátrica representam até 10% dos casos (2).

A prevalência da DII tem vindo a aumentar, especialmente em países desenvolvidos, e, apesar de poder manifestar-se em qualquer idade, é cada vez mais diagnosticada em idade pediátrica. Actualmente sabe-se que cerca de 25% dos doentes com DII são diagnosticados durante a infância ou adolescência (1,3). Entre as crianças com DII, 4% iniciam a doença antes dos 5 anos de idade, 18% antes dos 10 anos (3), mas na maioria das crianças a doença surge entre os 11 e os 16 anos de idade (6). Contudo, nos últimos anos, tem-se vindo a observar um aumento no número de crianças diagnosticadas antes dos 10 anos de idade (6) e até mesmo no número de casos de início muito precoce, ou seja antes dos 5 anos de idade (1).

Estudos epidemiológicos estimam que existam 1,4 milhões de pessoas com DII nos EUA (1), sendo que cerca de 70000 são crianças (3). A prevalência estimada de DII em idade pediátrica, nos EUA, é de cerca 100 a 200 casos por 100000 crianças (3). Dentro da DII, a DC é a mais prevalente, estimando-se uma prevalência na população pediátrica de 40 casos por 100000 crianças e uma prevalência de CU de 28 casos por 100000 crianças (1). A CU é mais frequente no sexo masculino, enquanto a DC é mais frequente no sexo feminino (7).

O caso clínico descrito é o de uma criança de 8 anos com uma apresentação clínica atípica de colite ulcerosa. Considerei este um caso importante uma vez que com o aumento da prevalência da doença inflamatória intestinal que se tem vindo a observar, é cada vez mais provável depararmo-nos com esta patologia na prática clínica.

Além disso, a DII em idade pediátrica tem algumas particularidades que acho importante

abordar. Algumas estão relacionadas com a própria idade como o crescimento, puberdade, desenvolvimento psicossocial, aspectos nutricionais e aumento da densidade mineral óssea durante a adolescência (4). Outras estão relacionadas com a própria doença e com o facto de que nestas idades, cerca de 50-70% dos casos, na altura do diagnóstico, apresentam doença moderada a grave (8).

Em termos de apresentação clínica da DII, os sintomas mais frequentes incluem dor abdominal, diarreia crónica, que poderá ser sanguinolenta, náuseas, vómitos, fadiga, perda de peso e má progressão estaturo-ponderal (1). Apesar de, na maioria dos casos, os sintomas de apresentação serem gastrointestinais, cerca de 25% das crianças exibem manifestações extra-intestinais (MEIs) (1,9). No caso da CU em particular, podem ocorrer MEIs em cerca de 6-17% dos doentes no momento do diagnóstico (2). Estas são mais frequentes aquando do diagnóstico em crianças com mais de 6 anos (5), ocorrendo na sua maioria durante o primeiro ano de doença (1). Alguns exemplos de MEIs são: espondilite anquilosante, artralgia, artrite (1,9), sacroileíte (1), estomatite aftosa, hepatite autoimune, colangite esclerosante primária (CEP), eritema nodoso, pioderma gangrenoso, irite, uveíte, osteopénia, osteoporose (1,9), pancreatite (9), e mais raramente, alterações renais e urológicas (7). Artralgia, artrite, estomatite aftosa e eritema nodoso são as mais comuns. Num estudo realizado com doentes em idade pediátrica, a MEI mais frequente foi a artralgia (17%), seguida da estomatite aftosa (8%) e artrite (4%) (9). Existem diferenças quanto ao aparecimento destas MEIs entre os dois tipos principais de DII. Por exemplo, em estudos realizados, em doentes com DC surge três vezes mais estomatite aftosa e cinco vezes mais eritema nodoso do que em doentes com CU (9). Por outro lado, a CEP surge três vezes mais em doentes com CU (4,9).

De uma forma geral, a apresentação de MEIs tem sido associada a uma maior gravidade da doença aquando do diagnóstico (9). Segundo alguns estudos, MEIs como o eritema nodoso e a artrite periférica estão claramente relacionadas com a actividade da doença intestinal, enquanto outras como pioderma gangrenoso, uveíte, espondilite anquilosante e CEP, ocorrem de forma independente (4).

No caso clínico descrito, a principal manifestação clínica inicial foi artrite. Como vimos, a artrite e as artralgias são algumas das MEIs de DII mais frequentes em crianças. Considero assim que, apesar de não ser raro, se trata de um caso clínico relevante e que nos lembra a importância de considerarmos a DII no diagnóstico diferencial de artrite em contexto de diarreia, mesmo em casos sem história anterior conhecida.

Caso Clínico

G.L.B.R., de 8 anos de idade, sexo masculino, nascido em Portugal e residente na Costa da Caparica; filho de pai com 49 anos, saudável e de mãe com 46 anos, com rinite alérgica, meia-irmã paterna de 5 anos saudável, avô falecido aos 58 anos com neoplasia do cólon e sem outros antecedentes familiares relevantes. Como antecedentes pessoais, a sua gestação foi vigiada, com parto distócico por cesariana às 41 semanas devido a incompatibilidade feto-pélvica, Índice de Apgar 9/10; somatometria ao nascer: peso 3180 g (P25), comprimento 51 cm (P50), perímetro cefálico 33 cm (P10). Período neonatal sem intercorrências, foram realizados rastreio auditivo e metabólico alargado não se tendo detectado alterações. Desenvolvimento estatura-ponderal: estatura a evoluir no percentil 50; peso a evoluir no percentil 75 até aos 5 anos de idade. Desenvolvimento psico-motor adequado à idade e com bom aproveitamento escolar. Vacinação realizada de acordo com o Plano Nacional de Vacinação, como vacinas extraplano realizou a vacina antipneumocócica 13-valente. Diagnóstico anterior de rinite alérgica sem terapêutica habitual, sem outras doenças, cirurgias ou internamentos prévios.

Aparentemente bem até 18 dias antes do internamento, altura em que recorre ao médico assistente por quadro agudo de dor abdominal do tipo cólica, associada a diarreia líquida, com cerca de 4 dejetos por dia, sem sangue, muco ou pus. Por contexto epidemiológico positivo, foi admitido quadro de gastroenterite aguda (GEA) de etiologia viral provável e realizada terapêutica com probiótico.

Três dias depois, refere traumatismo do joelho direito com ligeiro edema e dor à palpação mas sem impotência funcional.

Nove dias depois, recorre à Urgência Pediátrica (UP) do Hospital Garcia de Orta (HGO) por agravamento progressivo da gonalgia direita. Mantinha diarreia, sub-febril com um máximo de 37,9°C de temperatura axilar. Ao exame objectivo, apresentava bom estado geral, com abdómen difusamente doloroso à palpação, ruídos hidroaéreos (RHA) aumentados, joelho direito com ligeiro edema, sem outros sinais inflamatórios. Foi mantido o diagnóstico de GEA e traumatismo do joelho direito, tendo tido alta com medidas gerais e sintomáticas.

Agravamento do quadro clínico, com aumento da gonalgia, que se tornou intensa (acordando-o durante a noite), edema do joelho direito, associados a impotência funcional (inicialmente claudicação, tendo progredido para incapacidade para a marcha) e manutenção do quadro

gastrointestinal com diarreia líquida, cerca de 2-3 dejectões/dia, com muco e sangue de novo, motivou novo recurso ao médico assistente 3 dias depois. Este prescreveu terapêutica sintomática e requisitou coproculturas e exame parasitológico fecal.

No dia seguinte, G.L.B.R. iniciou quadro de febre, com picos de 12 em 12 h e temperatura axilar máxima de 39,7°C, com calafrio, acompanhada de prostração, anorexia, dor e edema do cotovelo direito com limitação da mobilidade. Por este motivo, é reavaliado na UP do HGO. Negava viagens recentes, ingestão de derivados do leite não pasteurizados, antibioterapia recente, quadro semelhante em contactos próximos. Ao exame objectivo salientava-se ar doente, febril, abdómen difusamente doloroso à palpação, sem reacção peritoneal; sinais inflamatórios no joelho direito que se apresentava com marcado edema, aumento da temperatura, muito doloroso à palpação e à mobilização. Apresentava também sinais inflamatórios no cotovelo direito. Sem outros sinais inflamatórios articulares, sem lesões cutâneas. Em termos estaturo-ponderais, apresentava estatura no percentil 50 e peso entre os percentis 5 e 10.

Foram realizadas análises laboratoriais, cujos resultados revelaram anemia (Hb 9,6 g/dl) normocítica normocrómica, leucocitose (23000 leucócitos/mm³) com neutrofilia relativa (71%), trombocitose (plaquetas 535000/mm³) e aumento de outros parâmetros inflamatórios (PCR 6,7 mg/dl, VS 73 mm/1^ah). Foi também realizado estudo radiográfico do joelho e cotovelo afectados que revelou aumento do espaço articular.

Admitida a hipótese de artrite séptica em contexto de GEA, ficou internado no serviço de Pediatria do HGO. Submetido a artroscopia do joelho e colocação de sistema de lavagem articular em ambas as articulações afectadas em D1 de internamento, sob anestesia geral e sem intercorrências. Após colheita de hemoculturas, foi iniciada antibioterapia endovenosa empírica com ceftriaxone ev na dose de 100 mg/kg/dia a que se associou metronidazol ev 32mg/kg/dia. Os drenos do joelho e cotovelo foram retirados em D2 e D4, respectivamente.

O exame citoquímico do líquido articular revelou presença de 24000 células polimorfonucleares/μl com 79 mg/dl de glicose e as hemoculturas e culturas do líquido sinovial foram negativas, o que permitiu excluir artrite séptica. Admitindo-se artrite reactiva com provável associação a GEA, foram realizadas coproculturas, pesquisa fecal da toxina de *Clostridium difficile*, serologias para *Salmonella*, *Brucella*, Citomegalovírus (CMV) e Vírus Epstein-Barr (EBV). Foi ainda realizada pesquisa por *Real Time Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR) de *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia* e *Campylobacter* no líquido sinovial, todos estes exames se revelaram

negativos. As coproculturas e exames parasitológicos das fezes realizados a pedido do médico assistente também se vieram a revelar negativos.

Face à ausência de melhoria das queixas gastrointestinais e articulares, foi ainda admitida a hipótese de DII inaugural, com presença de manifestações extra-intestinais, neste caso oligoartrite. Deste modo, foram realizados exames adicionais, nomeadamente doseamento de calprotectina fecal ($> 3000 \mu\text{g/g}$), ASCA (negativo) e pANCA (positivo fraco). Em D4 de internamento realizou ecografia abdominal tendo-se verificado: “moderado espessamento parietal difuso das ansas intestinais, que evidenciam aumento da sua peristálise; ausência de líquido livre intra-peritoneal”. Em D5 de internamento, por agravamento da dor abdominal, com dejectões diarreicas muco-sanguinolentas, acompanhadas de vômitos alimentares, foi realizada radiografia de abdómen em pé (para exclusão de megacólon tóxico), onde se verificou distensão de ansas do intestino delgado com presença de alguns níveis hidroaéreos nos quadrantes direitos (Imagem 1).



Imagem 1: Radiografia de abdómen em pé.

A Entero-RM (Imagem 2) realizada revelou: “discreta proeminência de calibre das ansas de delgado, admitindo-se alguns níveis hidroaéreos, as ansas mais distendidas com 19 mm de calibre; sem assimetria de calibre de ansas, espessamentos parietais nem acentuação de realce que se valorize. Na transição do descendente para o sigmóide há espessamento parietal que se acompanha de realce mais acentuado, com uma extensão de 6-7 cm, no contexto clínico conhecido a traduzir envolvimento inflamatório/infeccioso de colite. No restante quadro cólico não há realce parietal significativo que se valorize. Discreta proeminência parietal na região da ampola rectal. Fina lâmina de líquido livre na fossa ilíaca direita e esquerda”.



Imagem 2: Espessamento parietal na transição do cólon descendente para o sigmóide

Em D6 foi submetido a endoscopia digestiva alta (EDA) e fibrossigmoidoscopia, tendo-se observado na EDA: “esófago e estômago sem alterações da mucosa; bulbo e duodeno sem atrofia vilositária; duas erosões no bulbo”. Na fibrossigmoidoscopia apenas foi possível visualização até aos 25 cm da margem anal não se progredindo mais por “mucosa congestionada, friável e múltiplas erosões aftóides e várias úlceras estreladas que não coalescem. Recto poupado”.

A análise histopatológica revelou: “1) Estômago: gastrite crónica não atrofica com actividade, 2) Duodeno e 3) Bulbo: citoarquitetura vilositária mantida, infiltrado inflamatório linfoplasmocitário intenso na lâmina própria; duodenite/bulbite crónica com actividade. 4) Cólon: distorção de criptas, sem atrofia ou diminuição da população caliciforme, infiltrado inflamatório linfoplasmocitário, com distribuição superficial basal e extensão à muscular da mucosa; infiltrado polimorfonuclear com permeação glandular intensa. Não se observa displasia epitelial ou tecido de neoplasia maligna. Os aspectos histomorfológicos favorecem doença inflamatória intestinal (idiopática?).”

Admitido o diagnóstico de DII, em D7 de internamento foi instituída dieta polimérica 1400 ml/dia (aporte calórico para 1,5x as necessidades diárias), terapêutica com sulfassalazina 500 mg/dia (tendo aumentado a dose para 1000 mg/dia após 1 semana) e azatioprina 1,5 mg/kg/dia em D12 de internamento. Nessa mesma altura, suspendeu antibioterapia.

Em relação à evolução da sintomatologia durante o internamento, a febre persistiu durante os três primeiros dias e foram registados picos febris isolados em D8, D10 e D11, tendo-se mantido apirético desde então. Esteve sempre hemodinamicamente estável com melhoria progressiva do grau de actividade. Quanto à sintomatologia gastrointestinal, é de referir que a dor abdominal do tipo cólica que agravava com a defecação, foi descrita como muito intensa e de difícil controlo nos

primeiros 5 dias de internamento, tendo ocorrido melhoria progressiva e ausência de dor a partir de D13 de internamento. Manteve dejeções diarreicas muco-sanguinolentas até D14 de internamento, altura em que passou a apresentar fezes moldadas.

A D21 de internamento, para melhor caracterização do tipo de DII, repetiu a EDA e realizou colonoscopia total, onde se observou: “mucosa da sigmóide friável, sangrante, com algumas ulcerações (Imagem 3) e pseudopólipos inflamatórios (Imagem 4)”.



Imagem 3: Colonoscopia, presença de ulcerações e mucosa friável.



Imagem 4: Colonoscopia, mucosa friável com presença de pseudopólipos.

As biópsias realizadas confirmaram o diagnóstico de Colite Ulcerosa em actividade, tendo-se observado: “1) Cólon ascendente – ligeira distorção da arquitectura, fibrose e moderado infiltrado inflamatório crónico no córion, sem actividade. 2) Cólon transverso – moderada distorção da arquitectura, fibrose e moderado infiltrado inflamatório crónico no córion, com actividade ligeira. 3) Cólon sigmóide – marcada distorção da arquitectura, ulceração e marcado infiltrado inflamatório crónico no córion, com actividade e abscessos de cripta. Não se observam abscessos de cripta, granulomas ou displasia em nenhum dos segmentos do cólon. 4) Recto – moderada distorção da arquitectura e marcado infiltrado inflamatório crónico no córion, com actividade ligeira e focos de abscesso de cripta. Não se observam granulomas ou displasia. Conclusão: Os aspectos descritos são compatíveis com o diagnóstico de doença inflamatória intestinal, sendo mais sugestivos de colite ulcerosa, com actividade.”

Face ao diagnóstico de DII, para exclusão de outras manifestações extra-intestinais, foi pedida observação pela Oftalmologia, não tendo sido detectadas alterações.

As queixas articulares foram flutuantes ao longo do internamento. Além da artrite do cotovelo e joelho direitos, em D3 e D6 surgiu edema das articulações interfalângicas e tibiotársica direitas, respectivamente, com resolução espontânea em 48 horas. Em D10 de internamento iniciou gonalgia e edema do joelho esquerdo de novo. Por manutenção de gonalgia e edema bilateral foi submetido a

artrocentese do joelho esquerdo em D11 de internamento e a nova artrocentese do joelho direito em D18 de internamento, com administração de 20 mg de triancinolona intra-articular, sem intercorrências. Verificou-se melhoria progressiva da gonartrite bilateral após estes procedimentos.

Durante todo o internamento, G.L.B.R. foi acompanhado pela Medicina Física e de Reabilitação, tendo cumprido exercícios de fortalecimento global. Teve alta sem claudicação ou qualquer limitação articular.

Foi calculado o Índice pediátrico de actividade da doença de Crohn (PCDAI) na admissão com o resultado de 72,5 (doença grave em actividade); em D12 PCDAI de 50 (doença grave em actividade); PCDAI em D17 35 (doença moderada em actividade); PCDAI em D24 17,5 (doença ligeira em actividade). À data de alta foi calculado o Índice pediátrico de actividade da colite ulcerosa (PUCAI): 15 (doença ligeira em actividade).

Analicamente, apesar do agravamento nos primeiros dias de internamento, os parâmetros inflamatórios foram melhorando estando praticamente normalizados à data da alta. Agravamento da anemia normocítica, normocrómica, com valor mínimo de Hb de 7,8 g/dl em D13. Avaliada cinética do ferro que revelou aumento da ferritina, diminuição da transferrina e da saturação de transferrina, tendo realizado terapêutica com ferro endovenoso. À data da alta apresentava Hb 9,1 g/dl. Em D10 foi também realizada electroforese das proteínas que revelou aumento das globulinas alfa-1 e alfa-2 com diminuição das beta-globulinas. Foi doseada vitamina D, que se encontrava bastante diminuída (6,6 ng/ml, valor de referência > 30), ácido fólico, vitamina B12, magnésio e cálcio, tendo-se iniciado um suplemento vitamínico em D12. Foram avaliadas a albumina (valor mínimo em D8 2,9 g/dl) e proteínas totais que normalizaram antes da alta. Avaliados parâmetros de função renal, transaminases, GGT, coagulação e ionograma, sem que tenham sido detectadas alterações. Durante o internamento foi ainda realizada serologia anti-VHA, IGRA e teste de Mantoux, todos com resultados negativos.

Teve alta ao 24º dia de internamento, sem queixas gastrointestinais ou articulares e com franca melhoria do estado geral, com as seguintes indicações: alimentação exclusiva com dieta polimérica até reavaliação em consulta de Gastroenterologia, 12 dias após a alta; aconselhada realização de vacinação anti-hepatite A. Alta com messalazina 1 enema/dia; sulfassalazina 1000 mg/dia; azatioprina 37,5 mg/dia; suplemento multivitamínico 1 comprimido/dia; budesonida 1 enema/dia.

Após alta manteve acompanhamento regular em consulta de gastroenterologia pediátrica, tendo mantido remissão do quadro clínico. Cumpriu 7 semanas de dieta polimérica, com retoma gradual

da dieta habitual. Face ao doseamento de tiopurina metiltransferase (11 U/ml - valor baixo), diminuiu-se a dose de azatioprina para 12,5 mg/dia (0,5 mg/kg/dia); manteve sulfassalazina na mesma dose. Normalizou anemia e parâmetros inflamatórios, incluindo a calprotectina fecal. Foi-se reduzindo medicação, tendo suspenso enemas. Cerca de 11 meses após a alta mantinha remissão do quadro clínico sob terapêutica com azatioprina e sulfassalazina. A nível estaturo-ponderal, em termos de peso encontrava-se no P10, em termos de estatura no P50-85 e apresentava IMC no P3. Bem adaptado à escola e sem qualquer repercussão nas actividades diárias.

Discussão

A CU em idade pediátrica apresenta-se, em regra, de forma mais extensa (1), ocorrendo pancolite em 60-80% dos casos (10), como no caso descrito, o dobro do que acontece em adultos (4), nos quais a forma de apresentação mais frequente é a proctite (2). A extensão da doença está associada à sua gravidade, assim, a CU com início em idade pediátrica tem um curso mais grave, com uma taxa de colectomia a 10 anos de 30-40%, quando comparada com uma taxa de 20% em adultos (4). Em idade pediátrica, num estudo realizado, *Gasparetto et al.* concluíram que crianças entre os 5 e os 10 anos se apresentavam com doença mais grave, mais extensa e com maior taxa de recidivas do que os adolescentes (6).

A causa exacta da DII é desconhecida. A sua patogénese tem sido atribuída a uma combinação de factores, incluindo predisposição genética, alterações na flora intestinal, defeitos no sistema imunitário inato e adquirido, e exposições ambientais (1). Estes factores convergem, resultando numa desregulação da resposta imunitária da mucosa contra a flora comensal intestinal (1,3) num hospedeiro geneticamente susceptível (1).

Os avanços tecnológicos dos últimos anos permitiram a identificação de 163 *loci* com variantes que conferem susceptibilidade para o desenvolvimento de DII, muitas delas associadas a vias moleculares importantes do sistema imunitário inato e adquirido. Alguns dos genes implicados são o *ATG16L1* (importante para a autofagia) e o *NOD2*, (envolvido no reconhecimento bacteriano). Várias mutações genéticas que resultam num desequilíbrio entre citocinas pró e anti-inflamatórias também têm sido implicadas. Recentemente, mutações no gene que codifica o receptor da interleucina-10 foram associadas a DII de início muito precoce em crianças imunocomprometidas (1). Sabe-se que nos casos de início precoce, a doença é com frequência causada por variantes genéticas ou por alterações no sistema imunitário e que tende a ser mais agressiva (6).

Durante a investigação diagnóstica inicial é importante obter uma história familiar completa, uma vez que cerca de 20% dos doentes diagnosticados têm um familiar de primeiro grau com DII, e uma história familiar de outras doenças imunomediadas como psoríase ou artrite reumatóide, aumenta a probabilidade de DII (1). No caso descrito não havia história familiar de DII.

No que concerne aos factores ambientais, aspectos como o facto de gémeos monozigóticos apresentarem uma taxa de concordância para DC de apenas 50% e menor para CU, o aumento da incidência da DII nos últimos anos, a menor frequência de casos de DII em países em vias de

desenvolvimento e o seu aumento à medida que se desenvolvem, a incidência semelhante entre crianças que emigram desses países e a das populações ocidentais para onde emigram, indicam a sua importância na patogénese da DII (3).

O papel da flora intestinal na patogénese da DII e a forma como é influenciada por factores ambientais, têm sido cada vez mais investigados. A quebra do equilíbrio entre os microrganismos comensais e o sistema imunitário da mucosa intestinal, ou disbiose, parece ter implicações na DII (1). Crianças e adultos com DII têm muitas vezes uma menor biodiversidade bacteriana intestinal (1,3).

A diarreia com sangue, muco ou pus é a apresentação clínica mais típica da CU (7). A apresentação é frequentemente insidiosa (1), o que contrasta com o caso clínico descrito. Apesar de ser o sintoma de apresentação mais comum na CU, a ausência de diarreia hemorrágica não exclui o diagnóstico, uma vez que até 5-15% de adultos e crianças com CU podem ter diarreia sem sangue na apresentação clínica (5). Apesar de serem mais frequentemente associados a DC (5), má progressão estatura-ponderal pode também surgir em doentes com CU (1). No entanto, uma diminuição significativa da velocidade de crescimento é rara na CU (5).

O caso clínico apresentado descreve uma criança com colite ulcerosa em que a manifestação clínica principal que motivou a observação médica foi oligoartrite acompanhada de diarreia e sintomas sistémicos.

Apesar dos vários diagnósticos possíveis, na abordagem de um doente com artrite, a prioridade inicial é a exclusão de artrite séptica (11). Sabe-se que o joelho é articulação mais frequentemente acometida nas crianças, e o quadro clínico caracteriza-se pelo início agudo de gonalgia associada a febre e sinais inflamatórios (12). Pela sua gravidade e por ser compatível com a apresentação clínica, no caso descrito, esta foi a primeira hipótese diagnóstica. A investigação inicial incluiu radiografias do joelho e cotovelo e análises laboratoriais (hemograma, VS, PCR, hemocultura), avaliação pela Ortopedia e artrocentese com análise do líquido sinovial (que inclui contagem diferencial de células, coloração Gram e cultura). Caso se confirme artrite séptica, pode ainda ser realizada RM para avaliar a presença de osteomielite adjacente (12).

No caso descrito, a análise do líquido sinovial afastou a possibilidade de tratar-se de artrite séptica. Inicialmente pela contagem celular, que na artrite séptica é tipicamente > 50000 células/ μ l com predomínio de polimorfonucleares (13), e mais tarde pelas culturas negativas do líquido sinovial.

Outro diagnóstico que foi considerado, face ao aparecimento de oligoartrite 2 semanas após o início do quadro de gastroenterite, foi a artrite reactiva. Esta entidade está descrita após gastroenterites infecciosas por *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia* ou *Campylobacter* e os sintomas articulares surgem geralmente 2-3 semanas após o início da diarreia. A incidência de artrite reactiva após gastroenterite infecciosa é de cerca de 2-33% e as articulações mais frequentemente envolvidas são o joelho, tornozelo, pulso e sacroilíacas (14). Esta hipótese diagnóstica foi excluída pelos resultados negativos das serologias e coproculturas.

No caso clínico descrito, a investigação levou ao diagnóstico de CU. A artrite/artralgia é a MEI mais frequente. A artrite periférica é mais comum do que a axial, quer em crianças quer em adultos (4). Esta pode ser dividida em artrite de grandes articulações oligoarticular (ou tipo 1) e poliartrite bilateral simétrica (ou tipo 2). A artrite periférica de tipo 1 caracteriza-se por dor articular, associada a edema e afecta principalmente as grandes articulações dos membros inferiores. Os sintomas articulares são geralmente agudos e autolimitados, não causam lesão permanente, e ocorrem habitualmente durante exacerbações da DII. A artrite periférica de tipo 2 tem uma distribuição simétrica e afecta predominantemente as pequenas articulações dos membros superiores. Os sintomas persistem por meses ou anos e o seu curso é independente da actividade da DII. Ambos os tipos estão associados à presença de uveíte, e o tipo 1 está ainda associado à presença de eritema nodoso (15). O tipo de artrite periférica mais comum é a de tipo 1 (15). A prevalência de artrite periférica em adultos varia entre 7% e 16% (5-14% na CU e 10-20% na DC) (15). Em crianças, a prevalência parece ser o dobro e é mais frequente em crianças do sexo feminino (4).

O caso descrito apresentava artrite periférica de tipo 1. Face a um diagnóstico de oligoartrite como manifestação extra-intestinal de DII, o tratamento deve ser dirigido à indução da remissão da doença intestinal (4), além da terapêutica analgésica. Existem algumas preocupações sobre a possibilidade dos anti-inflamatórios não esteróides agravarem a doença intestinal, no entanto, o risco parece ser baixo se prescritos em doses baixas e por um curto período de tempo (4).

Admitido o diagnóstico de DII, é necessária investigação adicional para identificar o tipo de DII presente. Não existe nenhum critério que por si só seja diagnóstico de CU (4,5), é necessário combinar a apresentação clínica com achados laboratoriais, imagiológicos e histopatológicos.

A avaliação laboratorial tem como objectivo avaliar sinais inespecíficos de inflamação e doença crónica (1). Deve incluir um hemograma, pelo menos dois marcadores inflamatórios, albumina,

transaminases e gama glutamil transpeptidase (GGT) (5). No entanto, na altura do diagnóstico, 54% das crianças com CU e 21% das crianças com DC ligeira têm hemoglobina, albumina, velocidade de sedimentação eritrocitária (VS) e proteína C-reativa (PCR) normais (4,5). Tipicamente, no momento do diagnóstico, os parâmetros inflamatórios estão mais elevados na DC do que na CU (4). Parece existir uma correlação razoável entre a PCR e VS e a inflamação do cólon, ligeiramente superior para a PCR, sendo estes marcadores capazes de reflectir a actividade da doença ao longo do tempo (4), e como tal podem ser utilizados para monitorizar a doença.

Outro marcador de inflamação intestinal prolongada é a albumina (1), que pode estar diminuída na presença de enteropatia com perda de proteína e geralmente reflecte a actividade da doença, bem como a sua gravidade, tal como no caso descrito, e não meramente o estado nutricional (5).

Exames adicionais como os anticorpos anti-neutrófilos citoplasmáticos (pANCA) e anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) podem também ser realizados (1). Embora os resultados sejam frequentemente negativos, a avaliação destes marcadores, quando positivos, pode aumentar a probabilidade de estarmos perante DII em casos atípicos (5) e podem ser úteis para distinguir entre DC e CU (4,5). Sabe-se que o ASCA é encontrado com maior frequência na DC (50-70%) do que na CU (10-15%) e em controlos saudáveis (5%), enquanto o pANCA é mais comum na CU (60-70%) do que na DC (20-25%) (5). No caso descrito pANCA positivo fraco favoreceu o diagnóstico de CU.

Na avaliação de doentes com DII são também utilizados marcadores fecais de inflamação intestinal, calprotectina e lactoferrina. A calprotectina é o mais utilizado em idade pediátrica (5). Trata-se de uma proteína que se liga ao cálcio, encontrada principalmente em neutrófilos que se correlaciona com a migração neutrofílica para a mucosa intestinal (16), sendo um marcador sensível de inflamação (5). Estes testes são práticos, disponíveis e não invasivos (1). Foi demonstrado que na CU, níveis de calprotectina fecal > 100 µg/g se correlacionavam bem com a inflamação avaliada por endoscopia (4). Não são específicos de DII, podendo estar aumentados noutras situações que cursem com inflamação como causas infecciosas, enteropatias alérgicas e doença celíaca. Além disso, não permitem identificar o tipo de DII, nem a localização da doença (intestino delgado ou cólon) e podem estar aumentados em crianças saudáveis. Alguns estudos indicam que, no diagnóstico de DII inaugural, a calprotectina é um marcador de inflamação intestinal mais sensível do que marcadores serológicos como a PCR e a VS. Outra situação onde é vantajosa é em doentes com MEIs, permitindo avaliar o envolvimento intestinal de forma superior à PCR e à VS que podem estar aumentadas pela inflamação extra-intestinal (5). Em casos em que a DII já esteja

diagnosticada, alguns autores referem que a calprotectina fecal poderá estar alterada antes do surgimento de sintomas e por isso poderá ser útil para detectar recidivas precocemente (16). Parece também ter um papel promissor na avaliação da resposta à terapêutica instituída (1). No caso descrito, a calprotectina fecal foi utilizada não só no momento do diagnóstico mas também para avaliar a resposta ao tratamento e para monitorizar a actividade da doença ao longo do tempo.

No caso descrito foi excluída a infecção por *Clostridium difficile*. É importante excluir infecção por este agente (2,4,5) através da pesquisa da sua toxina em amostras de fezes (4), uma vez que doentes com DII têm uma susceptibilidade aumentada a esta infecção provavelmente devido a alterações no sistema imunitário da mucosa intestinal e à ocorrência de disbiose que é favorável a este microrganismo (1).

Em termos de exames imagiológicos, Entero-RM é preferida actualmente (2), permitindo detectar envolvimento do ID, alterações inflamatórias na parede intestinal e a sua extensão e identificar complicações como fístulas, abscessos e áreas de estenose (5). Trata-se de um método sensível e específico para o diagnóstico de DII pediátrica, com uma sensibilidade de 84% e especificidade de 97% na detecção de DC activa do íleo terminal. As suas limitações são o facto do espessamento da parede do ID ser um achado sensível mas não patognomónico nem específico de DC, além disso, não é um método muito sensível para detecção de doença luminal não associada a espessamento da parede (5). No caso descrito foi detectado espessamento parietal apenas no cólon distal, excluindo por isso afecção do intestino delgado e apontando para um quadro de colite.

Ileocolonoscopia e endoscopia digestiva alta (EDA) com obtenção de biópsias são recomendadas como parte da avaliação diagnóstica inicial em todas as crianças com suspeita de DII (5). Podem fornecer informações importantes acerca do grau e distribuição da inflamação do trato gastrointestinal (1) e, juntamente com a análise histopatológica das biópsias obtidas permitem muitas vezes distinguir CU de DC, especialmente em casos com apresentação clínica de colite (4).

Os aspectos macroscópicos típicos de CU incluem eritema, granularidade, friabilidade e úlceras superficiais e pequenas (5). Em casos de colite grave podem estar presentes pseudopólipos (7). A inflamação pode terminar numa zona de transição em qualquer parte do cólon ou envolver todo o cólon de forma contínua. O achado mais importante de CU típica é esta inflamação contínua da mucosa do cólon, com início distal desde o recto, sem envolvimento do intestino delgado, com excepção do íleo terminal em casos de pancolite grave, e sem granulomas epitelióides na biópsia (5). Este continua a ser o fenótipo presente na maioria dos doentes com CU (1).

Em idade pediátrica reconhecem-se 5 variantes atípicas de CU (5). 1) Recto poupado macroscopicamente mas não microscopicamente, antes de iniciar terapêutica (5% a 30% dos casos) (4,5). Em alguns casos sem inflamação microscópica do recto foi mais tarde diagnosticada DC (5). 2) Colite focal ou com lesões intermitentes, ou ausência da distorção da arquitectura típica em biópsias obtidas de áreas de inflamação, pouco tempo após o início dos sintomas, em crianças com menos de 10 anos ou sob terapêutica. Exceptuando estas situações, este achado não é consistente com o diagnóstico de CU (5). 3) Colite no cólon esquerdo, com uma área de inflamação cecal conhecida como *patch* cecal (2% dos casos). 4) Envolvimento do trato digestivo superior, com ulceração ligeira e envolvimento microscópico do estômago está bem documentado na CU (4% a 8% dos casos) (5). Contudo, úlceras gástricas francas, duodenite erosiva, ou esofagite são raras na CU (4). De referir que no caso descrito estavam presentes erosões no bulbo e gastrite atrófica. 5) Crianças com CU aguda grave podem ter vários aspectos clínicos típicos de DC, como inflamação transmural e úlceras profundas, reflectindo a gravidade e não o tipo de doença (5).

A nível histopatológico, alteração da arquitectura das criptas e plasmocitose basal focal ou difusa são sinais de cronicidade e, como tal, são bons preditores de DII, ocorrendo em cerca de 70% dos doentes adultos com DII e em <5% de doentes com colite infecciosa (5). Metaplasia das células de Paneth no cólon esquerdo é outro marcador de um processo inflamatório crónico que pode ser observado (1). Dados histológicos mais típicos de CU incluem distorção da arquitectura das criptas, criptite, abcessos das criptas (1,5) e infiltrado linfoplasmocitário (1). Tipicamente, a inflamação é mais grave distalmente (5).

No caso descrito, na fibrosigmoidoscopia inicial o recto estava poupado. A colonoscopia veio confirmar o diagnóstico de CU, apesar do fenótipo inicial atípico, pela presença de inflamação do cólon contínua, mais grave distalmente, com afecção microscópica do recto e outras características histopatológicas típicas de CU, e sem alterações características de DC como por exemplo granulomas epitelióides nas biópsias e doença perianal (1,5).

Após o diagnóstico de DII, é muito importante avaliar a gravidade da doença, uma vez que esta é determinante na definição da terapêutica a instituir. O índice pediátrico de actividade da CU (PUCAI) é um método validado (4), podendo ser utilizado também para monitorizar a evolução e a resposta à terapêutica, quando aplicado de forma sequencial (2). Este método não invasivo, é fiável, responsivo a alterações a curto prazo e correlaciona-se com os achados da colonoscopia (4,17). Neste índice é atribuído um valor diferente consoante a gravidade das principais características clínicas da CU (rectorragias, frequência e consistência das dejectões, dor abdominal e grau de

actividade), podendo atribuir-se um valor entre 0 e 85 (2) (Tabela 1).

TABLE 1. Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index Components	
Abdominal pain	
No pain	0
Pain can be ignored	5
Pain cannot be ignored	10
Rectal bleeding	
None	0
Small amount only, in <50% of stools	10
Small amount with most stools	20
Large amount (>50% of stool content)	30
Stool consistency of most stools	
Formed	0
Partially formed	5
Completely unformed	10
No. stools per 24 h	
0-2	0
3-5	5
6-8	10
>8	15
Nocturnal stools (any episode causing wakening)	
No	0
Yes	10
Activity level	
No limitation of activity	0
Occasional limitation of activity	5
Severe restricted activity	10
Sum of PUCAI	0-85

PUCAI = Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index.

Tabela 1: Parâmetros do PUCAI. (17)

Um PUCAI <10 indica remissão da doença, entre 10-34 doença ligeira, 35-64 doença moderada (4,9,17), enquanto um valor > 65 indica CU aguda grave (4,9,17,18). Considera-se que ocorre uma resposta clinicamente significativa quando o PUCAI diminui pelo menos 20 pontos (4). A classificação da gravidade utilizando o PUCAI apresenta sensibilidade e especificidade superior a 90% (4).

Em relação ao tratamento, actualmente com novos fármacos como os agentes biológicos, que podem levar à cicatrização da mucosa e melhorar o crescimento, temos a oportunidade de modificar a história natural da doença (3). Algumas terapêuticas são eficazes apenas para indução de remissão ou para manutenção, enquanto outras são adequadas para ambas as situações (3).

Os aminossalicilatos exercem um efeito anti-inflamatório tópico na mucosa intestinal quer sejam administrados por via oral, através de formulações que libertam a molécula activa ácido 5-aminossalicílico (5-ASA) no íleo e cólon, quer sejam administrados por via tópica (3). Vários estudos confirmaram a sua eficácia na indução da remissão da CU ligeira a moderada em crianças (2,4,18), alcançando-se remissão endoscópica em 27% dos casos após 12 semanas de terapêutica (4). São fármacos de primeira linha como terapêutica de indução na CU activa ligeira a moderada mas também para manutenção da remissão (3,4). Um grande estudo observacional demonstrou que 30% das crianças com CU mantêm remissão com a administração de aminossalicilatos

isoladamente (3).

Os aminossalicilatos mais utilizados em crianças são a messalazina e a sulfassalazina (4). A sulfassalazina tem sido utilizada há mais de 40 anos no tratamento da DII, mas muitos doentes não conseguem tolerar os efeitos adversos relacionados com o grupo sulfa (náuseas, cefaleias, febre e *rash* cutâneo). Assim sendo, foram desenvolvidos novos aminossalicilatos sem esse grupo (mesalazina, balsalazida e osalazina), que fornecem à mucosa intestinal elevadas concentrações de 5-ASA com menos efeitos adversos (3) e com uma eficácia semelhante (2,4). Contudo, a sulfassalazina tem algumas vantagens, como por exemplo o facto de existirem formulações orais líquidas (2), o seu baixo custo e a sua eficácia em doentes com artropatias, devido ao efeito anti-inflamatório articular do componente sulfapiridina (4). Este pode ter sido um dos factores que motivou a terapêutica com sulfassalazina no caso descrito.

Os aminossalicilatos tópicos, em supositórios ou enemas, são eficazes em monoterapia no tratamento da CU distal ligeira a moderada (2,4) mas geralmente, a combinação com a terapêutica oral é mais eficaz do que qualquer uma das terapêuticas em isolado (2,4), quer para doença distal quer para doença extensa (2). Assim sendo, sempre que tolerados, devem ser instituídos enemas com aminossalicilatos em combinação com a terapêutica oral para indução da remissão (4), tal como foi feito no caso descrito.

A terapêutica de manutenção com aminossalicilatos deve ser continuada indefinidamente, dada a sua grande eficácia e excelente perfil de segurança, excepto em casos em que não seja tolerada (4).

Quanto aos corticosteróides orais são recomendados na doença moderada com sintomas sistémicos e em doentes que não alcançaram a remissão com terapêutica optimizada com aminossalicilatos (4).

O efeito terapêutico das tiopurinas pode demorar até 10-14 semanas a ser alcançado (2,4), e por isso, são principalmente eficazes como terapêutica de manutenção (3). Alguns estudos demonstraram uma eficácia das tiopurinas superior aos aminossalicilatos (4). No entanto, considerando a eficácia e perfil de segurança dos aminossalicilatos para manutenção da remissão, as tiopurinas são utilizadas principalmente em doentes intolerantes (4) ou refractários a esses fármacos (3), com recidivas frequentes (2-3 por ano), com doença corticodependente apesar de terapêutica com aminossalicilatos na sua dose máxima, e em crianças com colite aguda grave, após indução da remissão com corticosteróides, uma vez que neste caso o risco da doença evoluir de forma mais agressiva é maior (4).

Não é claro que exista alguma vantagem em combinar um aminossalicilato com uma tiopurina, mas dada a elevada eficácia e perfil de segurança dos aminossalicilatos na CU, incluindo na prevenção de neoplasia intestinal, pode optar-se pela combinação (4). Deve ter-se em atenção que os aminossalicilatos podem inibir parcialmente a atividade da tiopurina metiltransferase (TPMT) e, portanto, podem aumentar os níveis de 6-tioguanina (4).

A determinação do genótipo da TPMT ou do fenótipo (atividade da TPMT) é recomendada para identificar doentes com um maior risco de desenvolver mielossupressão (2,4) devido a mutação em homozigotia/atividade de TPMT muito baixa (2). A dose deve ser reduzida (2,4), segundo alguns autores para metade (2), em heterozigóticos ou em doentes com actividade enzimática baixa (2,4). No caso clínico descrito, a dose foi ajustada face à actividade baixa da TPMT. As tiopurinas não devem ser utilizadas em crianças homozigóticas para polimorfismos nem naquelas que apresentem actividade extremamente baixa da TPMT (2,4). Mesmo perante actividade normal, pode ocorrer mielossupressão e portanto, devem ser realizadas monitorizações regulares do hemograma. É também importante avaliar as enzimas hepáticas (2,4).

A medição dos metabolitos das tiopurinas, 6-metil mercaptopurina e 6-tioguanina é útil para aferir o cumprimento e optimização da terapêutica (2), mas também para avaliar a natureza de uma potencial toxicidade (4). Parece existir uma forte associação entre os níveis sanguíneos de 6-tioguanina e manutenção da remissão (4).

A introdução da terapêutica com anticorpos monoclonais dirigidos contra o Factor de Necrose Tumoral- α (TNF- α), uma citocina pró-inflamatória importante na patogénese da DII, revolucionou o tratamento da DII (3). O uso destes fármacos aumentou drasticamente ao longo dos últimos 10 anos e a sua principal vantagem é o facto de poderem ser eficazes quer para indução quer para manutenção da remissão (1). O infliximab e o adalimumab, os dois agentes mais prescritos, estão aprovados pela FDA para o tratamento de DC e CU moderada a grave em crianças (1). O infliximab deve ser considerado uma opção terapêutica em crianças com CU refractária aos CE (4), persistentemente activa, corticodependente ou não controlada com aminossalicilatos e tiopurinas (2,4).

Para evitar efeitos secundários dos fármacos, regimes terapêuticos que têm por base a nutrição entérica podem ser utilizados para induzir remissão na doença inflamatória intestinal pediátrica (1). A nutrição entérica em exclusivo é definida como o fornecimento de 100% das necessidades calóricas através de uma formulação líquida (3). O seu mecanismo de acção é provavelmente

multifactorial e tem sido atribuído a uma combinação entre uma melhoria da função de barreira da mucosa intestinal, redução das citocinas pro-inflamatórias, alterações na microflora intestinal e melhoria global do estado nutricional (1). Numa metanálise de estudos em pediatria a nutrição entérica em exclusivo foi tão eficaz como os corticosteróides na indução de remissão em doentes pediátricos com DC activa, e múltiplos estudos têm vindo a demonstrar a eficácia clínica da nutrição entérica em exclusivo com uma fórmula polimérica também para manutenção da remissão na DC (1).

A duração do tratamento é tipicamente de 8-12 semanas (3). Com a suspensão da terapêutica, a inflamação e os sintomas podem recorrer, por isso, muitas vezes utiliza-se em combinação com terapêutica médica de manutenção (3).

No caso descrito, a terapêutica escolhida foi dieta polimérica, sulfassalazina oral combinada com messalazina tópica e azatioprina. A escolha da dieta polimérica como indutora da remissão num caso de CU pode ser controversa mas é de referir que quando a terapêutica foi instituída o diagnóstico de CU ainda não tinha sido feito e por isso poderíamos estar perante DC com afecção cólica. Outra opção, face à gravidade do quadro clínico inicial seria instituir corticoterapia, no entanto, face aos seus efeitos adversos, compreende-se que não tenha sido logo prescrita. Os aminossalicilatos são mais indicados na indução de remissão de doença ligeira a moderada mas o seu efeito a nível articular era útil no caso descrito. Outra opção que podemos questionar é a prescrição de tiopurinas para manutenção de remissão em combinação com os aminossalicilatos. No entanto, numa criança com doença grave e extensa, é expectável um curso mais grave de doença com mais recidivas e por isso faz sentido que não se tenha optado apenas pelos aminossalicilatos.

A indicação mais frequente para colectomia em crianças com CU é doença crónica activa, por vezes corticodependente, apesar de terapêutica máxima com aminossalicilatos, tiopurinas e anti-TNF, enquanto nos adultos a displasia é uma indicação comum (4). Na CU, cerca de 15% a 40% dos doentes irão necessitar de colectomia (10). Nos casos de colite aguda grave, a opção cirúrgica deve ser discutida com o doente e família numa fase inicial. A cirurgia é mandatária em casos de megacólon tóxico (2). O procedimento recomendado em crianças é a colectomia total com a criação de uma bolsa ileal e anastomose anal da bolsa ileal (3).

Cerca de 20-30% dos doentes com CU tem melhoria espontânea da sintomatologia. Após terapêutica inicial, cerca de 5% das crianças com CU alcançam remissão completa da doença durante um período prolongado (> 3 anos) (7). O caso descrito é um exemplo em que foi alcançada

remissão completa rapidamente e por um período prolongado de cerca de 1 ano.

Alguns factores estão associados a um melhor prognóstico a longo prazo, como por exemplo conseguir alcançar remissão completa (4), enquanto outros estão associados a um aumento da taxa de recidivas, como por exemplo idade mais jovem, múltiplas recidivas e plasmocitose basal nas biópsias rectais (8). Alguns factores como hipoalbuminémia, perda de peso significativa na altura do diagnóstico, ter um familiar de primeiro grau com CU e a necessidade de recurso prévio a terapêutica com ciclosporina e tacrolimus, podem ser preditores da necessidade de cirurgia mais precoce. No geral, crianças com doença mais grave inicialmente, estão em maior risco de necessitar de colectomia para controlo adequado da doença (19). No caso descrito, apesar da boa evolução clínica, com remissão, o prognóstico é reservado, pois trata-se de um caso de pancolite com início numa idade precoce.

Devido à inflamação crónica, doentes com CU ou DC com envolvimento do cólon, têm um risco aumentado de desenvolver cancro do cólon (3). A incidência em doentes com CU é de 13 por 1000 doentes (3). Acredita-se que quanto mais extensa e mais prolongada a doença, maior o risco de desenvolvimento de cancro (1). Crianças com CU ou DC com colite devem realizar colonoscopias de rastreio com biópsias 7-10 anos após o diagnóstico, a cada 1-2 anos (3).

Má-nutrição e má progressão estatura-ponderal são menos comuns em crianças com CU do que com DC, mas as deficiências nutricionais podem desenvolver-se rapidamente em períodos de doença activa (4). Má progressão estatura-ponderal ocorre em aproximadamente 10% das crianças com CU (3). A causa é multifactorial e inclui diminuição do aporte (1,3), aumento das necessidades metabólicas, má-absorção, resistência à hormona de crescimento induzida por citocinas, e terapêutica com corticosteróides (3).

Quanto ao metabolismo ósseo, embora factores relacionados com a doença como má-nutrição, puberdade tardia, diminuição da actividade física, má-absorção, e terapêutica com corticosteróides, tenham um efeito negativo no metabolismo ósseo, (3,4) a inflamação crónica por si só é o factor com maior influência neste metabolismo. Uma vez que a maior parte da massa óssea adulta é alcançada por volta dos 16 anos nos rapazes e 18 nas raparigas, sem um tratamento e monitorização adequadas, crianças com DII podem não chegar a atingir a massa óssea adulta ideal, o que os coloca em risco de fracturas à medida que envelhecem (3).

Em termos nutricionais, não existe qualquer abordagem dietética que aumente o risco ou que previna as recidivas da CU (4). No geral, em doentes com DII estão indicados uma dieta equilibrada

(1), adequada à idade, exercício em carga, controlo adequado da doença e evicção tabágica (4). Deve ser fornecido suporte nutricional quando necessário (4). Alguns autores propõem diferentes estratégias dietéticas, uma delas, com algum sucesso, é a diminuição da ingestão de carboidratos como a lactose. Outra estratégia sugerida é manter um diário de alimentos e de sintomas e basear as alterações dietéticas nestes diários (1). É importante realizar uma avaliação nutricional a todos os doentes no momento do diagnóstico, regularmente após o diagnóstico (1) e sempre que necessário deve ser pedido apoio de um nutricionista.

Devem ser avaliados os níveis de vários micronutrientes uma vez que estes doentes estão em risco de desenvolver défices importantes (1). Factores como perda crónica de sangue, má-absorção intestinal, diminuição do aporte e inflamação crónica colocam os doentes com DII em risco para défice de ferro, folato, vitamina B12 e vitamina D (3). Doentes com doença no íleo terminal requerem uma regular monitorização das vitaminas lipossolúveis (A, D, E, K) e da vitamina B12. As concentrações séricas de zinco devem ser avaliadas em doentes com doença extensa (1).

Ocorre défice de vitamina D em 35% das crianças com DII, e 60% destas crianças têm níveis subóptimos (3). Além da sua importância na absorção intestinal de cálcio e na saúde óssea, existem evidências crescentes do seu papel na manutenção da homeostasia imunitária intestinal e integridade do epitélio. Crianças com baixos níveis de vitamina D mais provavelmente desenvolverão recidivas, e manter níveis de vitamina D acima de 30 ng/ml aumenta a probabilidade de manter remissão clínica (3). No caso descrito, foi identificado e corrigido o défice desta vitamina. Em doentes sob corticoterapia prolongada, além da vitamina D deve também ser avaliado o aporte de cálcio (2).

Devem ser realizados estudos da cinética do ferro em doentes com anemia (1), uma vez que a deficiência em ferro foi recentemente identificada como sendo um problema subvalorizado em muitos doentes pediátricos com CU (2). No caso descrito foi realizada terapêutica com ferro endovenoso.

O diagnóstico de DII pode ter implicações a nível psicossocial, a doença pode afectar o sucesso escolar, crescimento, desenvolvimento psicológico e a qualidade de vida a longo prazo (6). Várias revisões sistemáticas concluíram que adolescentes com DII, especialmente rapazes, têm uma qualidade de vida relacionada com a saúde diminuída e uma taxa maior de ansiedade, depressão, problemas sociais e baixa auto-estima (4). Estes problemas constituem um factor de risco para recidivas (4) e os sintomas depressivos e ansiedade, em particular, correlacionam-se com a

actividade da doença (3). O efeito das citocinas pró-inflamatórias no cérebro, perturbações do sono e corticoterapia podem contribuir para o agravamento destes sintomas (3).

É necessária uma abordagem multidisciplinar de forma a oferecer os melhores cuidados às crianças com DII e às suas famílias, com uma equipa que deve incluir pediatras gastroenterologistas, enfermeiras, assistentes sociais, nutricionistas e psicólogos (1).

Agradecimentos

Em primeiro lugar gostaria de agradecer à Dr.^a Filipa Nunes, minha orientadora e também anterior docente de Pediatria. Não só por todo o apoio e ajuda prestados na realização deste trabalho final mas também pela excelente docente que é. Sem dúvida que é grandemente responsável pelo meu apreço pela área de Pediatria.

Gostaria também de agradecer ao Serviço de Pediatria do Hospital Garcia de Orta, por me ter facultado o acesso a consultas, dados clínicos e imagiológicos.

Gostaria ainda de agradecer aos meus amigos e aos colegas de curso, especialmente aos meus companheiros de geração, pela amizade e apoio, não só durante a realização deste trabalho mas também ao longo de todo o mestrado.

Por fim gostaria de agradecer às pessoas mais importantes da minha vida, a minha família. Por tolerarem as frequentes ausências ao longo destes anos, pela motivação e pelo apoio incondicional de sempre.

Bibliografia

- (1) Shapiro J. M., Subedi J., and LeLeiko N. S. (2016) Inflammatory Bowel Disease. *Pediatrics in Review* 37(8):337-346.
- (2) Fell J.M., Muhammed R., Spray C., Crook K., and Russell R. K. (2016) Management of ulcerative colitis. *Archives of Disease in Childhood* 101:469-474.
- (3) Rosen M. J., Dhawan A., and Saeed A. S. (2015) Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents. *Journal of the American Medical Association Pediatrics* 169(11):1053-1060.
- (4) Turner D., et al. (2012) Management of Pediatric Ulcerative Colitis: Joint ECCO and ESPGHAN Evidence-based Consensus Guidelines. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 55(3):340-361.
- (5) Levine A., et al. (2014) ESPGHAN Revised Porto Criteria for the Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 58(6):795-806.
- (6) Gasparetto M., Guariso G., Dalla Pozza L. V., Ross A., Heuschkel R., and Zilbauer M. (2016) Clinical course and outcomes of diagnosing Inflammatory Bowel Disease in children 10 years and under: retrospective cohort study from two tertiary centres in the United Kingdom and in Italy. *BioMed Central Gastroenterology* 16: 1-11.
- (7) Grossman A. B., Baldassano R.N. Inflammatory Bowel Disease. In: Kliegman R.M. Ed. *Nelson Textbook of Pediatrics*. Philadelphia: Elsevier Saunders 2011; 1294-1304
- (8) Müller K. E., et al. (2016) Baseline Characteristics and Disease Phenotype in Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 62(1):50-55.
- (9) Dotson J. L., et al. (2010) Extraintestinal Manifestations of Pediatric Inflammatory Bowel Disease and Their Relation to Disease Type and Severity. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 51(2):140-145.
- (10) Pini-Prato A. et al. (2015) Minimally invasive surgery for paediatric inflammatory bowel disease: Personal experience and literature review. *World Journal of Gastroenterology* 21(40):11312-11320.
- (11) Wolf M. (2016) Knee Pain in Children: Part I: Evaluation. *Pediatrics in Review* 37(1):18-23.
- (12) Wolf M. (2016) Knee Pain in Children: Part II: Limb- and Life-threatening Conditions, Hip Pathology and Effusion. *Pediatrics in Review* 37(2):72-76.
- (13) Krogstad, P. Bacterial arthritis: Clinical features and diagnosis in infants and children. Uptodate. 2017. Disponível em <http://www.uptodate.com>. Acedido a 16/06/2017.
- (14) Van den Bosch, F. Arthritis associated with gastrointestinal disease. Uptodate. 2016. Disponível em <http://www.uptodate.com>. Acedido a 06/12/2016.

- (15) Atzeni F., Defendenti C., Ditto M. C., Batticciotto A., Ventura D., Antivalle M., Ardizzone S., Sarzi-Puttini P. (2014) Rheumatic manifestations in inflammatory bowel disease. *Autoimmunity Reviews* 13:20-23.
- (16) Burri E., Beglinger C., Felten S.V., Lehmann F. S. (2015) Fecal Calprotectin and the Clinical Activity Index Are Both Useful to Monitor Medical Treatment in Patients with Ulcerative Colitis. *Digestive Diseases and Sciences* 60:485–491.
- (17) Dotson J.L. et al. (2015) Feasibility and Validity of the Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index in Routine Clinical Practice. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 60:200–204.
- (18) Turner D., et al. (2011) Consensus guidelines for managing acute severe ulcerative colitis in children: a joint statement from ECCO, ESPGHAN, and the Pediatric IBD Porto Group. *The American Journal of Gastroenterology* 106:574-588.
- (19) Kelley-Quon L.I. et al. (2012) Predictors of Proctocolectomy in Children With Ulcerative Colitis. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 55:534–540.